バイエッタ皮下注 5 μg ペン 300、
バイエッタ皮下注 10μg ペン 300、
ビデュリオン皮下注用 2 mg、
ビデュリオン皮下注用 2 mg ペンに係る
医薬品リスク管理計画書

アストラゼネカ株式会社

（別紙様式）

医薬品リスク管理計画書

平成 27 年 4 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所： 大阪市北区大深町 3-1
グランフロント大阪 タワーB
氏 名： アストラゼネカ株式会社
代表取締役社長 ガブリエル・ベルチ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承 認 年 月 日	2010 年 10 月 27 日	薬 効 分 類	872499
再 審 査 期 間	①② 2010 年 10 月 27 日～ 2018 年 10 月 26 日 ③ 2012 年 3 月 30 日～ 2018 年 10 月 26 日 ④ 2015 年 3 月 10 日～ 2018 年 10 月 26 日	承 認 番 号	①22200AMX00957000 ②22200AMX00959000 ③22400AMX00664000 ④22700AMX00617000
国 際 誕 生 日	2005 年 4 月 28 日		
販 売 名	① バイエッタ皮下注 5 µg ペン 300 ② バイエッタ皮下注 10 µg ペン 300 ③ ビデュリオン皮下注用 2 mg ④ ビデュリオン皮下注用 2 mg ペン		
有 効 成 分	エキセナチド		
含 量 及 び 剤 型	①② 1 キット（1.2 mL）中にエキセナチドを 300µg 含有する注射剤 ③ 1 バイアル中にエキセナチド 2.6 mg を含有し、専用懸濁用液で用時懸濁して用いる注射剤 ④ 1 カートリッジ中にエキセナチド 2.76mg を含有し、専用懸濁用液で用時懸濁して用いる注射剤		
用 法 及 び 用 量	①② 通常、成人には、エキセナチドとして、1 回 5µg を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10 µg、1 日 2 回投与に増量できる。 ③④ 通常、成人には、エキセナチドとして、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。		

効能又は効果	①② 2 型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む）による治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ③④ 2 型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で十分な効果が得られない場合に限る。
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	再審査期間中 2012 年 3 月 30 日にビデュリオン皮下注用 2 mg の承認取得 2015 年 3 月 10 日にビデュリオン皮下注用 2 mg ペンの承認取得

変更の履歴
前回提出日： 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

バイエッタ®皮下注、ビデュリオン®皮下注用、ビデュリオン®皮下注用ペンの医薬品リスク管理計画の概要を以下に示す。バイエッタ®皮下注については「バイエッタ」、ビデュリオン®皮下注用、ビデュリオン皮下注用®ペン共通記載項目については「ビデュリオン」と記載した。なお、特に断りのない場合はエキセナチド共通の記載項目とする。

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血糖	
	重要な特定されたリスクとした理由： バイエッタ及びビデュリオン皮下注用の国内臨床試験においては、重篤な低血糖は認められなかったが、非重篤な低血糖は認められており、特に SU 剤との併用で低血糖の発現率が高い傾向が認められている（バイエッタ国内第 II 相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験［SU 剤併用］（以下、「GWAV 試験」及び「GWBB 試験」という）：146/288 例（50.7%）、ビデュリオン皮下注用 国内第Ⅲ相臨床試験［SU 剤併用なし］（以下、「GWBX」試験という）21/215 例（9.8%）、アジア地域での第Ⅲ相臨床試験［SU 剤併用］（以下、「GWCK 試験」という）： 59/264 例（22.3%）、［SU 剤併用なし］ 4/76 例（5.3%））。糖尿病用薬において低血糖は重要な事象で、非重篤も含めてリスク管理が必要であり、臨床試験及び市販後自発報告において SU 剤との併用の有無の関わらず低血糖が認められていること、市販後において重篤な低血糖が報告されていることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。 1. バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査 2. ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、低血糖の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 低血糖が発現する可能性があること、その対処方法等を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

<table>
<tr><td colspan="2">急性膵炎</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
バイエッタ国内臨床試験（GWBB 試験）において重篤な膵炎が 2 例（0.69%：2/288 例）、ビデュリオン皮下注用臨床試験（GWBX 試験及び GWCK 試験）において重篤な膵炎が 1 例（0.12%：1/818 例、外国人）報告されている。
また、海外の自発報告において壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった事例が含まれており、当該自発報告に基づき、膵炎は GLP-1 受容体作動薬において注意喚起が必要な事象とされており、製造販売後においても重篤な膵炎が報告されていることから重要な特定されたリスクに設定した。</td></tr>
<tr><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常の医薬品安全性監視活動
・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。
1. バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査
2. ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査
【選択理由】
製造販売後において広く情報を収集し、急性膵炎の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</td></tr>
<tr><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。
・　追加のリスク最小化活動：なし
【選択理由】
急性膵炎を疑う症状が認められた場合の精密検査の必要性に関して医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</td></tr>
<tr><td colspan="2">急性腎不全</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
本剤では下痢・嘔吐等の消化器症状の副作用があることが知られており、脱水による二次的な腎機能障害が起こる可能性がある。国内臨床試験において問題となる腎不全は報告されていないが、国内製造販売後において消化器症状、脱水を伴う重篤な腎機能障害、腎不全が報告されていることから重要な特定されたリスクに設定した。</td></tr>
<tr><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常の医薬品安全性監視活動
・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。
1. バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査
2. ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査
【選択理由】
製造販売後において広く情報を収集し、腎不全の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</td></tr>
</table>

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。 ・　追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 嘔吐・下痢等に伴う脱水により腎不全を引き起こす可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
腸閉塞	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験において腸閉塞の発現はなかったが、製造販売後に腸閉塞の報告があった。本剤は胃内容物排出遅延作用を有する。この作用と腸閉塞との関係は明らかではないが、程度によっては重篤な経過・転帰を伴う症例が想定されることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常の医薬品安全性監視活動 ・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。 1.　バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査 2.　ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、腸閉塞の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。 ・　追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 腸閉塞が発現する可能性があること、その対処方法等を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
胃腸障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内の製造販売後においても、消化器症状、脱水を伴う重篤な腎機能障害が認められ重篤な転帰に至る症例があったこと、また、臨床試験において胃腸障害の発現頻度が高く（バイエッタ国内臨床試験（GWAV 試験及び GWBB 試験）：悪心 75/288 例（26.0%）、腹部不快感 32/288 例（11.1%）、便秘 31/288 例（10.8%）ビデュリオン皮下注用臨床試験（GWBX 試験及び GWCK 試験）：悪心 82/556 例（14.7%）、嘔吐　46/556 例（8.3%）、便秘　45/556 例（8.1%））、重篤な経過・転帰を伴う症例や、慎重投与に設定している糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者、重度の胃腸障害を有する患者への投与も想定されることから、重要な特定されたリスクに設定した。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常の医薬品安全性監視活動 ・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。 1.　バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査 2.　ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、胃腸障害の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。 ・　追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 腎不全、急性膵炎、腸閉塞に至る過程での症状であること、及び各事象の頻度を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
インスリンからの切り替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤はインスリン製剤の代替薬ではなく、本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し投与の可否を判断することが必要であるが、市販後においてインスリン依存状態の患者であったにもかかわらず、インスリンを中止し本剤に切り替えた後に重篤な高血糖、糖尿病性ケトアシドーシスを発症した症例が報告されたことから、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常の医薬品安全性監視活動 ・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。 1.　バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査 2.　ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、インスリンからの切り替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。 ・　追加のリスク最小化活動として、医療従事者向けの資材の作成・配布を行う。 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、インスリン依存状態の患者における適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

<table>
<tr><td colspan="2">アナフィラキシー反応・血管浮腫</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
バイエッタで海外市販後に重篤なアナフィラキシー反応及び血管浮腫が報告されていたこと、ビデュリオン皮下注用では国内臨床試験（GWBX 試験）において過敏症を発現した症例があった。また、アナフィラキシー反応や血管浮腫は発現した場合に、重篤な経過・転帰に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。</td></tr>
<tr><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常の医薬品安全性監視活動
・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。
1.　バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査
2.　ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査
【選択理由】
製造販売後において広く情報を収集し、アナフィラキシー反応及び血管浮腫の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</td></tr>
<tr><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。
・　追加のリスク最小化活動：なし
【選択理由】
アナフィラキシー反応及び血管浮腫が発現する可能性があることについて、医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</td></tr>
<tr><td colspan="2">注射部位反応</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
ビデュリオンはマイクロスフェア製剤を用いることにより徐放可能とした製剤であり、性質上長く皮下に留まるため、バイエッタに比べ注射部位反応の発現割合が高く（ビデュリオン皮下注用臨床試験（GWBX 試験及び GWCK 試験）において注射部位硬結 19.7%）投与中止に至る症例も報告されており、海外臨床試験データでは注射部位結節ができた場合には特に対処を要することなく改善までに通常 4～8 週かかるとされている。また、バイエッタ及びビデュリオン皮下注用の市販直後調査において注射部位硬結の副作用報告が多く、特にビデュリオン皮下注用で複数の硬結・結節を発現し投与中止に至った例も報告されており、海外の市販後においてビデュリオン皮下注用で重篤な注射部位反応（注射部位膿瘍、注射部位蜂巣炎等）が発現し外科的処置が必要な例も報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</td></tr>
<tr><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常の医薬品安全性監視活動
・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。
1.　ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査
【選択理由】
製造販売後において広く情報を収集し、注射部位反応の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</td></tr>
</table>

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、添付文書にて注意喚起を行う。 ・　追加のリスク最小化活動として、患者向け資材の作成・配布を行う。 【選択理由】 注射部位硬結・結節が発現する可能性があること、また改善には通常 4～8 週かかることについて医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

<table>
<tr><th colspan="2">重要な潜在的リスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">甲状腺新生物</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
バイエッタ国内臨床試験において甲状腺癌の報告はなく、ビデュリオン皮下注用臨床試験（GWBX 試験及び GWCK 試験）において甲状腺癌が 3 例（0.54%：3/556 例）報告されたが、甲状腺 C 細胞に起因する甲状腺髄様癌の発生は認められていない。しかし C 細胞より分泌されるカルシトニンが一部の患者で上昇していたこと、ヒトにおける発現は確認されていないものの、ビデュリオン皮下注用の非臨床試験ではラットにおいて甲状腺 C 細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められていることから、重要な潜在的リスクとした。</td></tr>
<tr><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常の医薬品安全性監視活動
・ 追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。
1. バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査
2. ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査
【選択理由】
製造販売後において広く情報を収集し、甲状腺新生物の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</td></tr>
<tr><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書にて非臨床試験にて C 細胞腫瘍の発生頻度が増加した旨の注意喚起を行う。
・ 追加のリスク最小化活動：なし
【選択理由】
医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</td></tr>
<tr><td colspan="2">膵癌を含む新生物</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
インクレチン関連薬と膵癌の因果関係に関して、肯定的な報告（Elashoff et al. Gastroenterology 2011;141:150-156, Butler et al. Diabetes 2013;62:2595-2604.）と否定的な報告（Romley et al. Diabetes Technology & Therapeutics 2012;14: 904-911）があり、GLP-1 受容体作動薬を長期投与したときの全身への影響については、類薬の海外における情報を含めて不明な点が多い。バイエッタ及びビデュリオン皮下注用の国内臨床試験において因果関係が否定できない膵癌の報告はなかったが、長期投与時における膵癌を含む新生物について検討していく必要があることから重要な潜在的リスクとした。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常の医薬品安全性監視活動
・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。
1. バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査
2. ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査
【選択理由】
製造販売後において広く情報を収集し、膵癌を含む新生物の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</td></tr>
<tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　実施しない。
【選択理由】
日本人及びアジア人を対象とした第Ⅲ相臨床試験において膵癌の発現は見られておらず、添付文書への記載等の対応は不要と判断したが、今後も注意深く監視を続けていく。</td></tr>
<tr><td colspan="2">心血管系リスク</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
臨床試験において心拍数の増加が認められており（バイエッタ臨床試験 GWAV 試験における心拍数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）：プラセボ群 1±7.9 bpm、バイエッタ 2.5 μg 群 1±7.9 bpm、バイエッタ 5 μg 群 5±8.9 bpm、バイエッタ 10 μg 群 5±10.9 bpm、GWBB 試験：プラセボ群 0±5.8 bpm　バイエッタ 5 μg 群 1±8.0 bpm、バイエッタ 10 μg 群 1±8.3 bpm、ビデュリオン皮下注用臨床試験　GWBX 試験：ビデュリオン群 4.24±9.87 bpm（n=215）、グラルギン群-0.04±7.68 bpm（n=212）、GWCK 試験：ビデュリオン群 3.35±10.02 bpm（n=340）、バイエッタ群 0.95±8.89 bpm（n=338））、また GLP-1 又は GLP-1 受容体作動薬が心拍数を増加させること等が報告されている（Barragán JM, et al., Am J Physiol, 1999; 277: E784-91）。
国内臨床試験では心血管系リスクの上昇が疑われるような事象の発現は認めておらず本剤と心血管事象の因果関係を示唆するデータは得られていないが、本剤は長期使用されることが想定されることから重要な潜在的リスクに設定した。</td></tr>
<tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常の医薬品安全性監視活動
・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。
1. バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査
2. ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査
【選択理由】
製造販売後においてより広く情報を収集し、心血管系事象の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</td></tr>
</table>

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、ビデュリオンの添付文書にて心拍数の増加に関する注意喚起を行う。 ・　追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 心拍数増加に関する情報を医療従事者及び患者に対し提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
抗エキセナチド抗体産生の影響	
	重要な潜在的リスクとした理由： タンパク製剤及びペプチド製剤では免疫原性を示すことが知られており、本剤投与により抗エキセナチド抗体が発現する可能性がある。バイエッタ及びビデュリオン皮下注用の臨床試験において、検討例数が少なかったことから明らかではないが有効性が減弱する可能性が示唆されていること、高抗体価の患者で注射部位反応の発現割合が高い傾向がみられていること（ビデュリオン皮下注用臨床試験（GWBX 試験）における投与 26 週時の抗エキセナチド抗体発現状況： 145/213 例(68.1%)［低抗体価（625 未満）：118/213 例（55.4 %）、高抗体価（625 以上）：27/213 例（12.7 %）］）から、重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常の医薬品安全性監視活動 ・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。 1.　バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査 2.　ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、抗エキセナチド抗体と副作用の関連性を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、ビデュリオンの添付文書にて、高抗体価の患者において注射部位反応の発現率が高い傾向が認められた旨の注意喚起を行う。 ・　追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 抗エキセナチド抗体が発現した際に関する情報等を医療従事者及び患者に対し提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

<table>
<tr><td colspan="2">急激な体重減少の安全性への影響</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
体重減少自体は肥満に伴うリスクを低下させるが、1.5kg/週を超える急激な体重減少は胆石形成のリスクを増加させる文献報告がある（Weisner RL, et al., Am J Med. 1995;98(2):115-117）。本剤は胃内容物排出遅延作用による食欲減退、さらに悪心・嘔吐等の副作用により体重減少の可能性があり、また急激な体重減少の二次的な影響として除脂肪体重の減少や体重再増加（weight cycling syndrome）への関与が示唆されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。</td></tr>
<tr><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常の医薬品安全性監視活動
・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。
1. バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査
2. ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査
【選択理由】
製造販売後において広く情報を収集し、体重減少の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</td></tr>
<tr><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常のリスク最小化活動として、添付文書にて注意喚起を行う。
・　追加のリスク最小化活動：なし
【選択理由】
体重減少の可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</td></tr>
<tr><td colspan="2">適切に投与ができないリスク（ビデュリオン）</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
ビデュリオンはバイエッタとは異なり、マイクロスフェア製剤を用いることにより徐放可能とした製剤であり、懸濁用液と薬剤を混和後、懸濁した液を放置すると凝集が起こるため、特にビデュリオン皮下注用においては、部品の接続、薬剤と懸濁用液の混和・シリンジへの吸引、注射を取扱い説明書に従って速やかに行う必要がある。また、ビデュリオン皮下注用ペンにおいても、取扱い説明書に従って混和を十分に行う必要がある。
臨床試験では認められなかったが、全世界の製造販売後データにおいてビデュリオン皮下注用が適切に投与できなかったとの報告があった。日本においては主にビデュリオン皮下注用で針詰まりにより適切に投与できなかったとの報告がされている。針詰まりの潜在要因として患者が十分に混和を行っていないことも考えられ、適切に投与ができないことにより血糖コントロール不良などの健康被害も想定されることから重要な潜在的リスクに設定した。なお、バイエッタは当該リスクは該当しない。</td></tr>
</table>

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常の医薬品安全性監視活動 ・　追加の医薬品安全性監視活動：なし 【選択理由】 品質部門との連携により通常の医薬品安全性監視活動で把握可能であると考えたため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、ビデュリオン添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。 ・　追加のリスク最小化活動として、ビデュリオンの使用方法に関する患者向け資材を作成、配布する。 【選択理由】 医療従事者及び患者に対しビデュリオンの確実な投与を促し、有効性及び安全性の確保を図るため。

<table>
<tr><th colspan="2">重要な不足情報</th></tr>
<tr><td colspan="2">高齢者への投与時における安全性</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な不足情報とした理由：
臨床試験では高齢者において特異的な安全性懸念は認められていないが、後期高齢者（75 歳以上）の症例数は限られており（バイエッタ海外第 I 相臨床試験（GWCC 試験）：15 例、ビデュリオン皮下注用長期臨床試験併合解析：ビデュリオン群 38 例、バイエッタ群 16 例）、製造販売後においては高齢者にて高頻度に使用されることが想定されることから重要な不足情報に設定した。</td></tr>
<tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常の医薬品安全性監視活動
・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。
1. バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査
2. ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査
【選択理由】
高齢者への投与時の副作用の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</td></tr>
<tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。
・　追加のリスク最小化活動：なし
【選択理由】
医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、高齢者への適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</td></tr>
<tr><td colspan="2">中等度腎機能障害患者への投与時における安全性</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な不足情報とした理由：
臨床試験は「血清クレアチニン値が男性なら 1.5 mg/dL（132 μmol/L）以上、女性なら 1.2 mg/dL（110 μmol/L）以上の患者」の除外基準にて実施しており、中等度腎機能障害のある患者に対しては十分な使用経験がない（バイエッタ国内臨床試験(GWAV 試験：4 例、GWBB 試験：1 例、ビデュリオン皮下注用臨床試験：GWCK 試験：ビデュリオン群 11 例、バイエッタ群 8 例、GWBX 試験：18 例）。また、公表されている糖尿病用薬の製造販売後調査の結果から糖尿病患者の 10～20 %は腎機能障害を合併していると推察されており、製造販売後においてはこのような集団への使用も想定される。更に非臨床試験では本剤は主として腎臓で分解されることにより消失することが示されている。以上から重要な不足情報に設定した。なお、重度腎機能障害のある患者は禁忌である。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常の医薬品安全性監視活動
・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。
1. バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査
2. ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査
【選択理由】
中等度の腎機能障害患者への投与時の副作用の発現状況を詳細に把握するため。</td></tr>
<tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドで注意喚起する。
・　追加のリスク最小化活動：なし
【選択理由】
医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、腎機能障害患者への適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</td></tr>
<tr><td colspan="2">肝機能障害患者への投与時における安全性</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な不足情報とした理由：
非臨床試験では本剤は主に腎排泄され、ラット肝障害モデルにおいて肝機能障害が本剤の薬物動態パラメータに重要な影響を及ぼさないことが示されていることから、本剤の血中濃度に影響を及ぼさないと考えられる。ただし、肝不全の患者における薬物動態試験は実施されておらず、国内臨床試験では肝機能障害を有する患者における検討例数は少ない（GWBB 試験：バイエッタ群 19 例、GWCK 試験：ビデュリオン群 62 例、バイエッタ群：55 例、GWBX 試験：ビデュリオン群 39 例）。また、製造販売後においては肝機能障害を有する患者において高頻度に使用されることが想定されることから重要な不足情報に設定した。</td></tr>
<tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常の医薬品安全性監視活動
・　追加の医薬品安全性活動として、以下を実施する。
1. バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査
2. ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査
【選択理由】
肝機能障害患者への投与時の副作用の発現状況を詳細に把握するため。</td></tr>
<tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・　通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドで注意喚起する。
・　追加のリスク最小化活動：なし
【選択理由】
医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、肝機能障害患者への適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</td></tr>
</table>

1.2 有効性に関する検討事項

<table>
<tr><td colspan="2">使用実態下での長期投与における有効性</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>有効性に関する検討事項とした理由：
国内臨床試験での投与期間と限定されたものであったが（バイエッタ：24 週、ビデュリオン：52 週）、使用実態下では長期の使用が想定されるため。</td></tr>
<tr><td>有効性に関する調査・試験の名称：
・バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査
・ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査</td></tr>
<tr><td>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：
特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。</td></tr>
</table>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

<table>
<tr><th colspan="2">通常の医薬品安全性監視活動</th></tr>
<tr><td colspan="2">通常の医薬品安全性監視活動の概要：
自発報告、文献報告、臨床試験、製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び報告、PSUR における累積検討</td></tr>
<tr><th colspan="2">追加の医薬品安全性監視活動</th></tr>
<tr><th colspan="2">バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査</th></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
低血糖、急性膵炎、急性腎不全、腸閉塞、胃腸障害、インスリンからの切り替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖、アナフィラキシー反応・血管浮腫、甲状腺新生物、膵癌を含む新生物、心血管系リスク、抗エキセナチド抗体産生の影響、急激な体重減少の安全性への影響、高齢者への投与時における安全性、中等度腎機能障害患者への投与時における安全性、肝機能障害患者への投与時における安全性
【目的】
日本人 2 型糖尿病患者に対するバイエッタの使用実態下における安全性及び有効性を確認する。特に急性膵炎並びに心血管系事象に関する有害事象の発現状況を重点的に調査する。
【実施計画】
実施期間：2011 年 2 月 1 日~2019 年 8 月 31 日（8 年 7 ヵ月）
目標症例数：安全性評価対象症例として 3,000 例
実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は投与開始から最長 3 年間
【実施計画の根拠】
申請時の日本人のデータが限られていることから、使用実態下での使用上の注意から予測できない長期使用による副作用の発生状況を確認するためには、特定使用成績調査が適切であると判断した。
重要な不足情報に関して、2014 年 9 月時点のバイエッタ特定使用成績調査における集積状況から、65 歳以上の高齢者は概ね 700 例、そのうち概ね 200 例の後期高齢者（75 歳以上）の集積、中等度腎機能障害患者は、概ね 30 例、肝機能障害患者は概ね 250 例の集積が見込まれる。
「観察期間」
心血管系事象の発現状況を確認するためには、長期の観察期間が必要と考え、3 年間と設定した。
「目標症例数」
母発現率が 0.1%の有害事象を 95%以上の確率で最低 1 例観察するには安全性評価対象症例数として 3,000 例必要となる。
日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした疫学調査である JDCS （Japan Diabetes Complications Study）において、心血管系事象の発症率は 1000 人・年あたり約 20 人であった。本剤の継続率が 3 年で 50%、また、本調査で検出できる心血管事象の発現頻度が一般的な糖尿病患者と同等であると仮定すれば、3000 例の調査を実施することにより 135 例（4.5%）の心血管系事象が観察されることになる。なお、膵炎に関しては国内臨床試験において 0.7%の発現率であり、3,000 例の調査の実施により約 20 例の観察が予測される。よって、主要目的である</td></tr>
</table>

膵炎及び心血管系事象について十分に検討が可能な例数であると考える。
【節目となる予定の時期及びその根拠】
・安全性定期報告時。安全性情報、有効性情報について包括的な検討を行うため。
【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】
節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。
・新たな安全性検討事項の有無も含めて本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査

【安全性検討事項】
低血糖、急性膵炎、急性腎不全、腸閉塞、胃腸障害、インスリンからの切り替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖、アナフィラキシー反応・血管浮腫、注射部位反応、甲状腺新生物、膵癌を含む新生物、心血管系リスク、抗エキセナチド抗体産生の影響、急激な体重減少の安全性への影響、高齢者への投与時における安全性、中等度腎機能障害患者への投与時における安全性、肝機能障害患者への投与時における安全性
【目的】
日本人 2 型糖尿病患者に対するビデュリオンの使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を確認する。
【実施計画】
実施期間：2013 年 10 月 1 日~2019 年 8 月 31 日（5 年 11 ヵ月）
目標症例数：安全性評価対象症例として 1,000 例
実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は投与開始から最長 3 年間
本調査登録症例において、ビデュリオン皮下注用ペン発売日以降、ビデュリオン皮下注からビデュリオン皮下注用ペンへ変更した場合も継続してデータを収集する。
【実施計画の根拠】
申請時の日本人のデータが限られていることから、使用実態下での使用上の注意から予測できない長期使用による副作用の発生状況を確認するためには、特定使用成績調査が適切であると判断した。
重要な不足情報に関して、2015 年 4 月時点のビデュリオン特定使用成績調査の登録情報から、65 歳以上の高齢者は概ね 400 例、そのうち概ね 200 例の後期高齢者（75 歳以上）の集積、2014 年 9 月時点のバイエッタ特定使用成績調査における集積状況から、中等度腎機能障害患者：10 例以上、肝機能障害患者：90 例以上の集積が見込まれる。
「観察期間」
心血管系事象の発現状況を確認するためには、長期の観察期間が必要と考え、3 年間と設定した。
「目標症例数」
安全性評価対象症例数を 1,000 例とした場合、有害事象の発現率の両側 95%信頼区間の幅は最大で約 6.2 %となる。
日本における疫学研究（JDCS: Japan Diabetes Complications Study）に基づいて本調査における心血管系の副作用発現率を 4.5%と見積もると、1,000 例の調査で、両側 95%信頼区間の幅は約 2.6 %となる。
日本における本剤の治験結果に基づいて、胃腸障害の発現率を 27.7%とした場合、両側 95%信頼区間の幅は約 5.5%、同様に低血糖症状の発現率をスルホニルウレア薬非併用で 8.6%、

	スルホニルウレア薬併用で 22.3%とした場合、両側 95%信頼区間の幅はそれぞれ約 3.5%、5.2%となる。また、注射部位反応の発現率を 28.3%とした場合、両側 95 %信頼区間の幅は約 5.6%となる。 以上、本調査において必要な安全性評価対象症例数は、1,000 例と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時。安全性情報、有効性情報について包括的な検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項のバイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査を参照。
ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項のビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査を参照。

4.　リスク最小化計画の概要

<table>
<tr><th colspan="2">通常のリスク最小化活動</th></tr>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動の概要：
　添付文書、取扱説明書、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起</td></tr>
<tr><th colspan="2">追加のリスク最小化活動</th></tr>
<tr><td colspan="2">患者向け資材の作成と提供</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
注射部位反応
【目的】
患者に対し情報提供を行い、注射部位反応（特に硬結・結節）に関する理解を促すため。
【具体的な方法】
・新規納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
・企業ホームページに掲載する。
【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】
定期的な集積レビュー時に注射部位反応（硬結・結節）に関する事象を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
適切に投与ができないリスク（ビデュリオン）
【目的】
患者に対しビデュリオンの確実な投与を促し、有効性及び安全性の確保を図るため。
【具体的な方法】
・新規納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
・企業ホームページに掲載する。
【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】
定期的な集積レビュー時に品質部門に針詰まり等の状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時</td></tr>
</table>

医療従事者向け資材の作成と提供	
	【安全性検討事項】 インスリンからの切り替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖 【目的】 新規納入施設に対して情報提供を行い、インスリン依存状態の患者における適正な使用に関する理解を促す。 【具体的な方法】 ・新規納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 定期的な集積レビュー時に高血糖に関する事象を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査	3,000 例（目標症例数）	・安全性定期報告時 ・調査終了時（全症例固定後）	2011 年 2 月 1 日より実施中	販売開始 9 年 7 ヵ月後（最終解析結果）
ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査	1,000 例（目標症例数）	・安全性定期報告時 ・調査終了時（全症例固定後）	2013 年 10 月 1 日より実施中	販売開始 7 年 2 ヵ月後（最終解析結果）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査	3,000 例（目標症例数）	・安全性定期報告時 ・調査終了時（全症例固定後）	2011 年 2 月 1 日より実施中	販売開始 9 年 7 ヵ月後（最終解析結果）
ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査	1,000 例（目標症例数）	・安全性定期報告時 ・調査終了時（全症例固定後）	2013 年 10 月 1 日より実施中	販売開始 7 年 2 ヵ月後（最終解析結果）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書、取扱説明書、患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	**節目となる予定の時期**	**実施状況**
患者向け資材の作成と提供	・ ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査終了時（注射部位反応について） ・ 安全性定期報告時 ・ 再審査申請時	実施中
医療従事者向け資材の作成と提供	・ バイエッタ長期使用に関する特定使用成績調査終了時 ・ ビデュリオン長期使用に関する特定使用成績調査終了時 ・ 安全性定期報告時 ・ 再審査申請時	実施中